

## CABERGOLINA NEL CUSHING: PIÙ DATI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### INTRODUZIONE

La malattia di Cushing (CD) è una patologia endocrina severa, gravata da molte complicanze e da aumentato tasso di mortalità.

Sebbene la **prima linea terapeutica** sia rappresentata dalla **chirurgia ipofisaria**, il tasso di recidiva a medio-lungo termine e il fallimento chirurgico hanno fatto sì che negli anni si rafforzasse il ruolo di seconde linee terapeutiche, tra cui quello della **terapia farmacologica**, che, **in casi selezionati**, può divenire una prima opzione terapeutica.

Nell'ambito dei farmaci disponibili per il trattamento del CD, troviamo la **cabergolina**, il cui impiego risulta tuttavia ad oggi ancora **off-label**.

Il **razionale** per l'impiego di cabergolina, farmaco ad azione dopamino-agonista, risiede nell'espressione in alcuni tumori ipofisari ACTH-secerenti di recettori dopaminergici D2, in grado di mediare l'inibizione della secrezione di ACTH come dimostrato *in vitro*.

L'**efficacia clinica** di cabergolina nel trattamento del CD è **controversa**: i dati disponibili derivano da studi piuttosto limitati in termini di numerosità campionaria e soprattutto mancano studi prospettici randomizzati.

### LO STUDIO

Recentemente sono stati pubblicati i dati di un **ampio studio retrospettivo** in **62 pazienti** con CD (1), sia *naïve* al trattamento che con malattia persistente o recidivata dopo chirurgia ipofisaria, **trattati con cabergolina** (53 in monoterapia e 9 in combinazione terapeutica con inibitori della steroidogenesi surrenalica) dal 2003 al 2015 in 13 centri universitari di riferimento belgi e francesi.

#### Cabergolina in monoterapia

È stato osservato un **tasso di risposta completa**, definita come normalizzazione del cortisolo libero urinario/24 h (CLU) in 2 valutazioni consecutive o sviluppo di insufficienza surrenalica, **del 40% a 12 mesi**, al **dosaggio mediano di 1.5 mg/settimana** (*range* 0.5–4). La normalizzazione del CLU si associava a significativa riduzione degli altri indici biochimici di malattia (ACTH plasmatico mattutino, cortisolemia notturna, curva cortisolemica giornaliera), a **significativo miglioramento** dei segni/sintomi propri dell'ipercortisolismo misurati tramite apposito **clinical score**, così come a miglioramento di peso corporeo, profilo pressorio e assetto glucidico.

**Nel lungo-termine** (19–105 mesi) **il 23% dei pazienti manteneva il controllo** biochimico e clinico di malattia, al dosaggio mediano di 1.5 mg/settimana (*range* 0.5–3.5), mentre il 28% interrompeva il trattamento per *escape* o intolleranza.

#### Cabergolina in *add-on* alla terapia in corso con ketoconazolo o metirapone

Nel primo anno di trattamento si raggiungeva una **risposta completa nel 56% dei pazienti**, al **dosaggio mediano di 1 mg/settimana** (*range* 0.5–3.5).

#### Osservazioni

Il controllo di malattia era generalmente raggiunto entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento con cabergolina, senza correlazione tra dose impiegata e riduzione del CLU.

I pazienti responsivi al trattamento con cabergolina presentavano livelli basali di CLU e PRL sovrapponibili ai non responsivi.

Lo studio conferma quindi l'efficacia di cabergolina in un sottogruppo di pazienti affetti da CD a dosaggi relativamente ridotti e con un buon profilo di tollerabilità.



Laura Trementino ([laura.trementino@gmail.com](mailto:laura.trementino@gmail.com))

Modulo Funzionale di Malattie Endocrino-Metaboliche, Ospedale di Stato della Repubblica di San Marino

## COMMENTO

I risultati emersi da questo studio, sostanzialmente in linea con quelli di precedenti studi prospettici e retrospettivi (2-6), confermano **l'efficacia di cabergolina** in una percentuale non trascurabile (**20-25%**) di pazienti affetti da CD, sia in monoterapia che in *add-on*.

Sebbene limitato dalla natura retrospettiva, questo studio rappresenta ad oggi il più ampio presente in letteratura relativamente al numero di pazienti trattati e fornisce maggiori informazioni circa il controllo clinico e biochimico di malattia raggiunto nel breve, medio e lungo-termine.

Purtroppo **non sono stati ancora identificati criteri clinici in grado di predire la risposta** al trattamento con cabergolina, verosimilmente condizionata dal grado di espressione dei recettori D2 da parte del tumore ipofisario ACTH-secernente; la risposta appare tuttavia evidenziabile nel breve-termine.

Alla luce dei dati emersi da questo studio, si suggeriscono queste **modalità di trattamento con cabergolina**:

- iniziare al dosaggio di 1.5–2 mg/settimana, indipendentemente dal grado di ipercortisolismo basale;
- titolare progressivamente il farmaco, in relazione all'andamento clinico e biochimico;
- è **poco probabile una risposta in assenza di significativa riduzione del CLU dopo 1-2 mesi di trattamento al dosaggio di 4 mg/settimana**;
- **monitoraggio periodico** del paziente, anche nel lungo-termine, per il rischio concreto di insufficienza surrenalica ed *escape*.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferriere A, Cortet C, Chanson P, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* [2017, 176 : 305–14](#).
2. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 223–30](#).
3. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* [2010, 163: 709–16](#).
4. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocr Pract* [2010, 16: 968–76](#).
5. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* [2010, 13: 123–9](#).
6. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary* [2014, 17: 109–17](#).
7. Toscano V, et al. Terapia farmacologica del Cushing. [Endowiki](#).